

Zigabal

Oxcarbazepina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Zigabal 300 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni compressa contiene 300 mg di oxcarbazepina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compressa. Compresse di colore rosa acceso, oblunghe, di circa 15,0 mm di lunghezza e 6,5 mm di larghezza con una linea di incisione su un lato e un 3 inciso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche Zigabal è indicato per il trattamento di crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in crisi tonico-cloniche. L'uso di Zigabal è indicato in monoterapia o terapia aggiuntiva negli adulti e nei bambini dai 6 anni di età e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia In monoterapia e in terapia aggiuntiva, il trattamento con Zigabal è iniziato con una dose clinicamente efficace, somministrata in due dosi separate. La dose può essere aumentata sulla base della risposta clinica del paziente. Quando altri medicinali antiepilettici sono sostituiti dalla oxcarbazepina, la dose del(i) farmaco(i) antiepilettico(i) concomitante(i) deve essere ridotta gradualmente all'inizio della terapia con oxcarbazepina. Nella terapia aggiuntiva, quando la dose del farmaco antiepilettico concomitante somministrato al paziente è aumentata, può essere necessario ridurre la dose del(i) farmaco(i) antiepilettico(i) concomitante(i) e/o incrementare la dose di oxcarbazepina più lentamente (vedere paragrafo 4.5). **Monitoraggio terapeutico dei farmaci** L'effetto terapeutico dell'oxcarbazepina viene esercitato principalmente attraverso il metabolita attivo 10-monoidrossi derivato (MHD) dell'oxcarbazepina (vedere paragrafo 5). Il monitoraggio dei livelli plasmatici di oxcarbazepina o MHD non è garantito di routine. Tuttavia, può essere utile in situazioni in cui è prevedibile un'alterazione della clearance dell'MHD (vedere paragrafo 4.4). In tali situazioni, la dose di Zigabal può essere aggiustata (sulla base dei livelli plasmatici misurati 2-4 ore dopo la dose) per mantenere i livelli plasmatici massimi di MHD <35 mg / L. **Adulti Monoterapia Dose iniziale consigliata** Il trattamento con l'oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli approssimativamente settimanali, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici sono osservati a dosi comprese tra 600 mg/die e 2400 mg/die. Studi controllati in monoterapia in pazienti che non erano al momento in trattamento con medicinali antiepilettici hanno mostrato che 1200 mg/die è la dose efficace; tuttavia una dose di 2400 mg/die si è dimostrata efficace nei pazienti più refrattari passati da altri medicinali antiepilettici alla monoterapia con oxcarbazepina. **Dose massima consigliata** In un ambiente ospedaliero controllato, sono stati effettuati incrementi della dose fino a 2400 mg/die nell'arco di 48 ore. **Terapia aggiuntiva Dose iniziale consigliata** Il trattamento con l'oxcarbazepina deve essere iniziato con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) somministrata in due dosi separate. **Dose di mantenimento** Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die, ad intervalli approssimativamente settimanali, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici sono osservati a dosi comprese tra 600 mg/die e 2400 mg/die. **Dose massima consigliata** In uno studio controllato in terapia aggiuntiva, dosi da 600 a 2400 mg/die hanno mostrato di essere efficaci sebbene molti pazienti non siano risultati in grado di tollerare la dose di 2400 mg/die senza una riduzione della dose del medicinale antiepilettico concomitante, principalmente a causa di eventi avversi a carico del SNC. Dosi superiori a 2400 mg/die non sono state studiate in maniera sistematica negli studi clinici. **Anziani (65 anni e oltre)** Non sono necessarie raccomandazioni particolari sulla dose nei pazienti anziani perché le dosi terapeutiche sono adeguate individualmente. Si raccomandano adeguamenti del dosaggio nei pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere le infor-

mazioni di seguito sul dosaggio in caso di compromissione renale). È richiesto un attento monitoraggio dei livelli di sodio nei pazienti a rischio di iponatremia (vedere paragrafo 4.4). **Pazienti con compromissione epatica** Non è richiesto alcun aggiustamento posologico per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso dell'oxcarbazepina non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave, pertanto si raccomanda cautela quando si somministra a pazienti gravemente compromessi (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con compromissione renale** Nei pazienti con funzione renale compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) la terapia con oxcarbazepina deve essere iniziata con metà della dose iniziale abituale (300 mg/die) e aumentata ad intervalli almeno settimanali, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2). L'aumento della dose in pazienti con compromissione renale può richiedere una più attenta osservazione. **Popolazione pediatrica Dose iniziale consigliata** In monoterapia o in terapia aggiuntiva, il trattamento con oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 8-10 mg/kg/die suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento Nella terapia aggiuntiva, gli effetti terapeutici sono stati osservati alla dose di mantenimento media di 30 mg/kg/die, approssimativamente. **Dose massima consigliata** Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 10 mg/kg/die, a intervalli approssimativamente settimanali, a partire dalla dose iniziale fino alla dose massima di 46 mg/kg/die per raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2). L'uso dell'oxcarbazepina è raccomandato nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici controllati che hanno coinvolto approssimativamente 230 pazienti di età inferiore ai 6 anni (fino a 1 mese). L'oxcarbazepina non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 6 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state adeguatamente dimostrate. Tutte le raccomandazioni sul dosaggio soprariportate (adulti, anziani e bambini) sono basate sulle dosi esaminate in studi clinici per tutti i gruppi di età. Tuttavia, all'occorrenza può essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa.

Metodo di somministrazione Le compresse sono incise e possono essere divise in due metà per facilitare la deglutizione della compressa da parte del paziente. La compressa può essere divisa in dosi uguali. Per i bambini, che non possono deglutire le compresse o dove la dose richiesta non può essere somministrata utilizzando le compresse, sono disponibili altre forme farmaceutiche. Zigabal può essere assunto con o senza cibo. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, alla eslicarbazepina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Ipersensibilità** Nel periodo successivo alla commercializzazione sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di classe I (immediata) compresi eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema e casi di anafilassi. Casi di anafilassi e angioedema a carico della laringe, della glottide, delle labbra e delle palpebre sono stati segnalati dopo l'assunzione della prima o delle successive dosi di oxcarbazepina. Se in un paziente si verificano queste reazioni dopo il trattamento con l'oxcarbazepina, la somministrazione di oxcarbazepina deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia alternativa. I pazienti in cui si sono verificate reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina devono essere informati che il 25-30% circa degli stessi pazienti può presentare reazioni simili (es. gravi reazioni cutanee) dopo l'assunzione di oxcarbazepina (vedere paragrafo 4.8). Reazioni di ipersensibilità, incluse le reazioni a carico di più organi, possono verificarsi anche in pazienti che non hanno avuto precedenti episodi di ipersensibilità alla carbamazepina. Tali reazioni possono interessare la cute, il fegato, il sistema emolinfopoietico o altri organi, sia singolarmente sia contemporaneamente nel caso di una reazione sistemica (vedere paragrafo 4.8). In generale, se si verificano segni e sintomi che fanno sospettare reazioni di ipersensibilità, la somministrazione di oxcarbazepina deve essere immediatamente sospesa. **Effetti dermatologici** Molto raramente sono state segnalate gravi reazioni dermatologiche, compresa la sindrome di Stevens-Johnson, la necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme in associazione all'uso di oxcarbazepina. I pazienti con gravi reazioni dermatologiche possono necessitare l'ospedalizzazione, poiché queste

condizioni possono essere pericolose per la vita del paziente e molto raramente essere fatali. Episodi di questo tipo associati all'uso di oxcarbazepina sono stati segnalati sia in bambini che in adulti. Il tempo medio di insorgenza è stato di 19 giorni. Sono stati segnalati diversi casi isolati di ricomparsa di reazioni cutanee gravi quando è stato ripreso il trattamento con oxcarbazepina. I pazienti in terapia con oxcarbazepina che sviluppano una reazione cutanea devono essere prontamente valutati ed il trattamento con oxcarbazepina deve essere immediatamente interrotto a meno che l'eruzione cutanea sia chiaramente non correlabile al farmaco. In caso di interruzione del trattamento si deve considerare l'eventualità di sostituire l'oxcarbazepina con un altro medicinale antiepilettico per evitare crisi da astinenza. Non deve essere risomministrata oxcarbazepina in pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Allele HLA-B*1502 – nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche Negli individui di origine cinese di etnia Han e di origine thailandese la positività all'allele HLA-B*1502 ha dimostrato di essere fortemente associata con il rischio di sviluppare gravi reazioni cutanee come la sindrome di Steven-Johnson (SJS)/ necrosi epidermica tossica (NET) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica dell'oxcarbazepina è simile a quella della carbamazepina, ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B*1502 possano anche essere a rischio di sviluppare la SJS dopo il trattamento con l'oxcarbazepina. Alcuni dati suggeriscono che tale associazione esiste per l'oxcarbazepina. La prevalenza di portatori dell'allele HLA-B*1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi. Quando possibile, questi individui dovrebbero essere sottoposti a screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di queste origini risultano positivi per l'allele HLA-B*1502, l'uso di oxcarbazepina può essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi. A causa della prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad esempio superiore al 15% nelle Filippine e Malesia), il test nelle popolazioni geneticamente a rischio per la presenza dell'allele HLA-B*1502 può essere considerato. La prevalenza dell'allele HLA-B*1502 è trascurabile, ad esempio nelle popolazioni di origine europea, africana, in un campione di popolazione ispanica, nei giapponesi e nei coreani (<1%). Le frequenze alleliche si riferiscono alla percentuale di cromosomi nella popolazione che portano un dato allele. Poiché una persona porta due copie di ciascun cromosoma, ma anche una copia dell'allele HLA-B * 1502 può essere sufficiente per aumentare il rischio di SJS, la percentuale di pazienti che possono essere a rischio è quasi il doppio della frequenza dell'allele.

Allele HLA-A*3101 – nella popolazione a discendenza europea e nella popolazione giapponese Alcuni dati suggeriscono che l'allele HLA-A*3101 sia associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina tra cui SJS e TEN, eruzione da farmaci con eosinofilia (DRESS), o una pustolosa esantematica acuta generalizzata (AGEP) meno grave e eruzione maculo-papulosa nelle persone di discendenza europea e giapponese. La frequenza dell'allele HLA-A*3101 varia ampiamente tra le popolazioni etniche. L'allele HLA-A*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa il 10% nella popolazione giapponese. La presenza dell'allele HLA-A*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee (per lo più meno gravi) indotte dall'assunzione di carbamazepina dal 5% nella popolazione generale al 26% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5% al 3,8%.

Allele HLA-A * 3101 - Altre discendenze Si stima che la frequenza di questo allele sia inferiore al 5% nella maggior parte delle popolazioni australiane, asiatiche, africane e nordamericane con alcune eccezioni comprese tra il 5 e il 12%. Una frequenza superiore al 15% è stata stimata in alcuni gruppi etnici in Sud America (Argentina e Brasile), Nord America (US Navajo e Sioux e Messico Sonora Seri) e India meridionale (Tamil Nadu) e tra il 10% e il 15% in altri nativi etnie in queste stesse regioni. Le frequenze alleliche si riferiscono alla percentuale di cromosomi nella popolazione che portano un dato allele. Poiché una persona porta due copie di ciascun cromosoma, ma anche una copia dell'allele HLA-A * 3101 può essere sufficiente per aumentare il rischio di SJS, la percentuale di pazienti che possono essere a rischio è quasi il doppio della frequenza dell'allele. Non vi sono sufficienti dati a sostegno della raccomandazione per uno screening dell'HLA-A*3101 prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di discendenza europea o di origine giapponese risultano essere positivi all'allele HLA-A*3101, l'uso di carbamazepina o di sostanze chimicamente correlate deve essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi. Ri-

schio di peggioramento delle crisi epilettiche Il rischio di peggioramento delle crisi epilettiche è stato segnalato durante il trattamento con oxcarbazepina. Il rischio di peggioramento delle crisi epilettiche è stato osservato principalmente nei bambini ma può anche verificarsi negli adulti. In caso di peggioramento delle crisi epilettiche, la terapia con oxcarbazepina deve essere interrotta.

Iponatriemia Livelli sierici di sodio al di sotto di 125 mmol/l, generalmente asintomatici e che non richiedono alcun aggiustamento della terapia, sono stati osservati in una percentuale fino al 2,7% dei pazienti trattati con oxcarbazepina. I risultati ottenuti dagli studi clinici mostrano che i livelli sierici di sodio tornano normali dopo la riduzione del dosaggio di oxcarbazepina, quando la somministrazione viene interrotta o quando il paziente viene sottoposto a terapia in modo conservativo (es. limitando l'assunzione di fluidi). Nei pazienti con disfunzioni renali preesistenti associate a bassi livelli di sodio (ad es. sindrome simile alla secrezione di ADH inappropriata) o nei pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che riducono i livelli di sodio (es. diuretici, desmopressina) così come con antinfiammatori non steroidei (es. indometacina), i livelli sierici di sodio devono essere misurati prima di iniziare la terapia. I livelli sierici di sodio devono quindi essere misurati approssimativamente dopo due settimane e successivamente ad intervalli mensili durante i primi tre mesi di terapia, o secondo le necessità cliniche. Questi fattori di rischio possono interessare soprattutto i pazienti anziani. I pazienti già in terapia con oxcarbazepina che iniziano un trattamento con farmaci che riducono i livelli di sodio devono sottoporsi ai medesimi controlli sui livelli sierici di sodio. In generale, se durante la terapia con oxcarbazepina si verificano sintomi che fanno sospettare iponatriemia (vedere paragrafo 4.8), si può decidere di effettuare delle misurazioni dei livelli sierici di sodio. Per gli altri pazienti queste analisi possono rientrare nel quadro dei normali controlli di laboratorio. Tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco secondario devono controllare regolarmente il peso per accertarsi che non si verifichi ritenzione di fluidi. In caso di ritenzione di fluidi o peggioramento delle condizioni cardiache, si devono controllare i livelli sierici di sodio. Se si osserva iponatriemia, la riduzione dei liquidi assunti può rappresentare un'importante contromisura. Poiché il trattamento con oxcarbazepina può portare, in casi molto rari, ad un peggioramento della conduzione cardiaca, i pazienti con disturbi della conduzione preesistenti (es. blocco atrio-ventricolare, aritmia) devono essere tenuti sotto stretto controllo.

Ipotiroidismo L'ipotiroidismo è una reazione avversa dell'oxcarbazepina (Frequenza "non nota", vedere paragrafo 4.8). Considerando l'importanza degli ormoni tiroidei nello sviluppo dei bambini dopo la nascita, si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea durante il trattamento con oxcarbazepina nei pazienti pediatrici.

Funzione epatica Sono stati segnalati episodi molto rari di epatite, che nella maggior parte dei casi si sono risolti favorevolmente. Quando si sospetta un effetto a carico del fegato, si deve controllare la funzione epatica e prendere in considerazione l'interruzione della terapia con oxcarbazepina. Si deve usare cautela quando si trattano pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Funzionalità renale In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) si deve procedere con cautela durante il trattamento con oxcarbazepina in particolare per quanto riguarda la dose iniziale e la titolazione della dose. Può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli plasmatici di MHD (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti ematologici Dopo la commercializzazione, in pazienti trattati con oxcarbazepina sono stati segnalati casi molto rari di agranulocitosi, anemia aplastica e pancitopenia (vedere paragrafo 4.8). Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora si verificano segni di depressione midollare significativa.

Comportamento suicida Casi di comportamento o idea suicida sono stati segnalati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi controllati randomizzati verso placebo con farmaci antiepilettici ha inoltre mostrato un modesto incremento del rischio di comportamenti o idea suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con oxcarbazepina. Pertanto i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di comportamenti e idea suicida e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di idea o comportamento suicida.

Contraccettivi ormonali Le pazienti in età fertile devono essere avvertite che l'uso concomitante di oxcarbazepina e contraccettivi ormonali può annullare l'effetto di questi ultimi (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di utilizzare metodi contraccettivi alternativi non ormonali durante la terapia con oxcarbazepina.

pina. **Alcool** È necessaria la massima prudenza se si assumono bevande alcoliche durante la terapia con oxcarbazepina a causa del possibile effetto sedativo additivo. **Interruzione del trattamento** Come per gli altri farmaci antiepilettici, il trattamento con oxcarbazepina deve essere interrotto gradualmente per ridurre al minimo il rischio di un aumento della frequenza delle crisi. **Monitoraggio dei livelli plasmatici** Sebbene le correlazioni tra il dosaggio e i livelli plasmatici di oxcarbazepina e tra i livelli plasmatici e l'efficacia clinica o la tollerabilità siano piuttosto deboli, il monitoraggio dei livelli plasmatici può essere utile nelle seguenti situazioni al fine di escludere la non conformità o in situazioni in cui un'alterazione della clearance dell'MHD è prevedibile, tra cui: cambiamenti nella funzione renale (vedere insufficienza renale nel paragrafo 4.2); gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5); uso concomitante di medicinali induttori degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.5). **Eccipienti** Zigabal contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione **Induzione enzimatica** 'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo (un monodrossi derivato MHD) sono deboli induttori *in vitro* e *in vivo* degli enzimi del citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5, responsabili del metabolismo di molti farmaci, come ad esempio degli immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), dei contraccettivi orali (vedere sotto) e di alcuni altri medicinali antiepilettici (es. carbamazepina), determinando così una diminuzione dei livelli plasmatici di questi medicinali (vedere la tabella sottostante in cui vengono riassunte le interazioni con altri medicinali antiepilettici). *In vitro* l'oxcarbazepina e l'MHD sono deboli induttori dell'enzima UDP-glucuronil transferasi (effetti su enzimi specifici appartenenti a questa famiglia non sono noti). Pertanto, *in vivo* l'oxcarbazepina e l'MHD possono avere un piccolo effetto inducente sul metabolismo dei medicinali che vengono eliminati principalmente dopo coniugazione mediante l'enzima UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia il trattamento o si cambia la dose di oxcarbazepina, il raggiungimento del nuovo livello di induzione può richiedere 2 o 3 settimane. In caso di interruzione della terapia con oxcarbazepina può essere necessaria la riduzione della dose dei medicinali somministrati in concomitanza, dopo opportuna valutazione clinica e/o monitoraggio dei livelli plasmatici. È probabile che l'induzione diminuisca gradualmente in 2 o 3 settimane dopo interruzione della terapia. **Contraccettivi ormonali:** è stato dimostrato che oxcarbazepina ha influenza sui due componenti di un contraccettivo orale, l'etinilestradiolo (EE) e il levonorgestrel (LNG). I valori medi dell'AUC di EE e LNG diminuiscono rispettivamente del 48-52% e del 32-52%. Pertanto, l'uso concomitante di oxcarbazepina e dei contraccettivi ormonali può rendere questi ultimi inefficaci (vedere paragrafo 4.4). Altri metodi contraccettivi, diversi da quelli ormonali, devono essere presi in considerazione. **Inibizione enzimatica** L'oxcarbazepina e il MHD inibiscono il CYP2C19. Pertanto possono verificarsi interazioni quando si somministrano contemporaneamente dosi elevate di oxcarbazepina e medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (es. fenitoina). I livelli plasmatici di fenitoina aumentano fino al 40% dopo somministrazione di oxcarbazepina a dosi maggiori di 1200 mg/die (vedere la tabella sottostante in cui vengono riassunte le interazioni con altri medicinali antiepilettici). In questo caso può essere necessaria una riduzione della dose di fenitoina (vedere paragrafo 4.2). **Medicinali antiepilettici e induzione enzimatica** Durante gli studi clinici sono state osservate potenziali interazioni tra oxcarbazepina e altri medicinali antiepilettici. L'effetto di queste interazioni sui valori medi di AUC e C_{min} sono riassunti nella seguente tabella. **Riassunto delle interazioni tra oxcarbazepina e altri medicinali antiepilettici**

Medicinali antiepilettici Co-somministrati	Influenza di oxcarbazepina sugli altri medicinali antiepilettici	Influenza degli altri medicinali antiepilettici su MHD
Co-somministrazione	Concentrazione	Concentrazione
Carbamazepina	Diminuzione dello 0-22% (aumento del 30% nel caso di carbamazepina-epossido)	Diminuzione del 40%
Clobazam	Non studiato	Nessuna influenza
Felbamato	Non studiato	Nessuna influenza
Lamotrigina	Leggera diminuzione*	Nessuna influenza
Fenobarbitone	Aumento del 14-15%	Diminuzione del 30-31%
Fenitoina	Aumento del 0-40%	Diminuzione del 29-35%

Acido valproico	Nessuna influenza	Diminuzione del 0-18%
-----------------	-------------------	-----------------------

Gli induttori forti degli enzimi del citocromo P450 e/o UGT (cioè rifampicina, carbamazepina, fenitoina e fenobarbitone) hanno mostrato di ridurre, negli adulti, i livelli plasmatici/sierici di MHD (29-40%); nei bambini di età compresa tra 4 e 12 anni, la clearance di MHD aumenta di circa il 35% quando si somministra uno dei tre medicinali antiepilettici induttori enzimatici, rispetto alla monoterapia. La concomitante terapia di oxcarbazepina e lamotrigina è stata associata ad un aumento del rischio di eventi avversi (nausea, sonnolenza, capogiri e cefalea). Quando uno o più medicinali antiepilettici vengono somministrati contemporaneamente con Zigabal, può rendersi necessario, a seconda dei casi, un cauto aggiustamento della dose e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici, specialmente in pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con lamotrigina. Non è stato osservato alcun fenomeno di autoinduzione con oxcarbazepina. **Interazioni con altri medicinali** La cimetidina, l'eritromicina, la viloxazina, il warfarin e il destropropossifene non hanno alcun effetto sulla farmacocinetica del MHD. È teoricamente possibile un'interazione tra oxcarbazepina e inibitori della MAO, sulla base di una relazione strutturale tra oxcarbazepina e antidepressivi triciclici. Pazienti in terapia con antidepressivi triciclici sono stati inclusi negli studi clinici e non si sono osservate interazioni clinicamente significative. La somministrazione di oxcarbazepina e litio può causare un aumento della neurotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Donne in età fertile e misure contraccettive Zigabal può provocare un fallimento dell'effetto terapeutico dei farmaci contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (EE) e levonorgestrel (LNG) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace (preferibilmente non ormonale, ad es. Impianti intrauterini) durante il trattamento con Zigabal. **Gravidanza** **Rischi associati all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale:** Nella popolazione trattata è stato osservato un aumento delle malformazioni con politerapia, in particolare nella politerapia includente il valproato. Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto. **Rischi associati all'oxcarbazepina:** Esiste una quantità moderata di dati sulle donne in gravidanza (300-1000 esiti di gravidanza). Tuttavia, i dati sull'oxcarbazepina associata a malformazioni congenite sono limitati. Non c'è alcun aumento del tasso totale di malformazioni con oxcarbazepina rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%). Tuttavia, con questa quantità di dati, un moderato rischio teratogeno non può essere completamente escluso. Tenendo tutto ciò in considerazione: Se le pazienti che assumono oxcarbazepina restano gravide o pianificano una gravidanza, l'uso di questo prodotto deve essere attentamente rivalutato. Devono essere somministrate le dosi minime efficaci, ed è preferibile la monoterapia, ove possibile, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Durante la gravidanza, una efficace terapia antiepilettica con oxcarbazepina non deve essere interrotta, in quanto il peggioramento della malattia è nocivo sia per la madre sia per il feto. **Monitoraggio e prevenzione** Alcuni medicinali antiepilettici possono contribuire a determinare carenza di acido folico, uno dei possibili fattori responsabili di anomalie fetali. Si raccomanda la somministrazione integrativa di acido folico prima e durante la gravidanza. Poiché l'efficacia di questa somministrazione integrativa non è provata, deve essere presa in considerazione l'opportunità di una diagnosi prenatale specifica anche nelle donne in trattamento integrativo con acido folico. Dati relativi ad un numero limitato di donne indicano che durante la gravidanza i livelli plasmatici del metabolita attivo di oxcarbazepina, il derivato monodrossilato, MHD, possono gradualmente diminuire. Nelle donne sottoposte a trattamento con oxcarbazepina nel corso di una gravidanza, si raccomanda di controllare attentamente la risposta clinica al fine di assicurare un adeguato controllo delle crisi epilettiche durante la gravidanza. Il monitoraggio dei cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di MHD deve essere preso in considerazione. Se il dosaggio è stato aumentato nel corso della gravidanza, possono anche essere presi in considerazione i livelli plasmatici postpartum di MHD per il monitoraggio. **Nel neonato:** nei neonati sono stati segnalati disturbi della coagulazione causati da farmaci antiepilettici con medicinali antiepilettici induttori epatici. Come precauzione, deve essere somministrata la vitamina K, a scopo preventivo durante le ultime settimane di gravidanza, e successivamente ai neonati. **Allattamento** L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) sono escreti nel latte materno. Per entrambi i composti il rapporto delle concentrazioni latte/plasma è risultato pari a 0,5.

Gli effetti sui neonati esposti in questo modo ad oxcarbazepina non sono noti. Pertanto l'oxcarbazepina non deve essere assunta durante l'allattamento. **Fertilità** Non sono disponibili dati sull'uomo sulla fertilità. Nei ratti, l'oxcarbazepina non ha avuto effetti sulla fertilità. Sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nelle femmine di ratto per MHD a dosi paragonabili a quelle nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Con oxcarbazepina sono state riportate reazioni avverse come capogiro, sonnolenza, atassia, diplopia, visione offuscata, disturbi visivi, iponatriemia e ridotto livello di coscienza (per l'elenco completo delle reazioni avverse vedere paragrafo 4.8), specialmente all'inizio del trattamento o in connessione con la dose aggiustamenti (più frequentemente durante la fase di aumento della titolazione). I pazienti devono quindi esercitare la dovuta cautela quando guidano un veicolo o utilizzano macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riepilogo del profilo di sicurezza Gli eventi avversi più comunemente riportati sono sonnolenza, cefalea, capogiri, diplopia, nausea, vomito e affaticabilità che si verificano in più del 10% dei pazienti. Il profilo di sicurezza si riferisce agli eventi avversi rilevati negli studi clinici valutati correlati al trattamento con oxcarbazepina. Inoltre, sono state prese in esame le segnalazioni clinicamente significative di eventi avversi derivanti da esperienze successive all'immissione in commercio e da programmi di uso compassionevole. Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedRA. Il profilo di sicurezza per sistema corporeo si basa su eventi avversi da studi clinici valutati come correlati all'oxcarbazepina. Inoltre, sono state prese in considerazione le segnalazioni clinicamente significative su esperienze avverse da programmi di pazienti specificati e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con la più frequente per prima. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ciascuna reazione avversa viene fornita anche la categoria di frequenza corrispondente, utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): Molto comune: $\geq 1/10$. Comune: $\geq 1/100$ - $< 1/10$. Non comune: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$. Raro: $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$. Molto raro: $< 1/10.000$. Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. All'interno di ogni classe di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. **Tabella 1 Reazioni avverse**

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Leucopenia
Molto raro	Trombocitopenia
Non noto	Depressione midollare, anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia.
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità*
Non noto	Reazioni anafilattiche.
Disturbi endocrini	
Comuni	Aumento di peso.
Non noto	Ipotiroidismo.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Iponatriemia†
Non noto	Secrezione inappropriata di ADH come sindrome con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiri, diminuzione dell'osmolalità sierica (sangue), vomito, mal di testa, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici.
Disturbi psichiatrici	
Comune	Agitazione (es. nervosismo), labilità affettiva, stato confusionale, depressione, apatia.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Sonnolenza, cefalea, capogiri.
Comune	Atassia, tremore, nistagmo, alterazione dell'attenzione, amnesia.
Non noto	Disturbi del linguaggio (compresa disartria); più frequente durante la fase di titolazione dell'oxcarbazepina
Patologie dell'occhio	
Molto comune	Diplopia
Comune	Visione annebbiata, disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini
Patologie cardiache	
Molto raro	Aritmia, blocco atrio-ventricolare
Patologie vascolari	
Non nota	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito
Comune	Diarrea, stipsi, dolore addominale
Molto raro	Pancreatite e/o incremento dei livelli di lipasi e/o amilasi
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, alopecia, acne
Non comune	Orticaria
Molto raro	Angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4).
Non noto	Eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)**, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto raro	Lupus eritematoso sistemico
Non noto	Sono stati segnalati casi di riduzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con oxcarbazepina. Il meccanismo mediante il quale l'oxcarbazepina influisce sul metabolismo osseo non è stato identificato.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento
Comune	Astenia
Esami diagnostici	
Non comune	Incrementi dei valori degli enzimi epatici e dei valori ematici della fosfatasi alcalina.
Non noto	Riduzione dei livelli di T4 (con significato clinico non chiaro).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non noto	Caduta

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

* Ipersensibilità (inclusa ipersensibilità a carico di più organi) caratterizzata da eruzione cutanea, febbre. Altri organi o sistemi possono essere interessati, come il sistema emolinfopoietico (es. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia, splenomegalia), il fegato (es. risultati anormali degli esami sulla funzione epatica, epatite), i muscoli e le articolazioni (es. tumefazione articolare, mialgia, artralgia), il sistema nervoso (es. encefalopatia epatica), il rene (es. proteinuria, nefrite interstiziale, insufficienza renale), i polmoni (es. dispnea, edema polmonare, asma, broncospasmo, malattia polmonare interstiziale), angioedema.

† Livelli sierici di sodio inferiori a 125 mmol / l sono stati osservati fino al 2,7% dei pazienti trattati con oxcarbazepina con frequenza comune (vedere paragrafo 4.4). Nella maggior parte dei casi, l'iponatremia è asintomatica e non richiede aggiustamenti della terapia. Molto raramente, l'iponatremia è associata a segni e sintomi come convulsioni, encefalopatia, ridotto livello di coscienza, confusione (vedere anche Disturbi del sistema nervoso per ulteriori effetti indesiderati), disturbi della vista (ad es. Visione offuscata), ipotiroidismo, vomito e nausea. Bassi livelli sierici di sodio si sono generalmente verificati durante i primi 3 mesi di trattamento con oxcarbazepina, sebbene ci siano stati pazienti che hanno sviluppato per primi un livello sierico di sodio < 125 mmol / l più di 1 anno dopo l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

** Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi di letteratura (frequenza non nota): Le seguenti reazioni avverse sono state derivate dall'esperienza post-marketing con Oxcarbezepina tramite segnalazioni di casi spontanei e casi di letteratura. Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare in modo

affidabile la loro frequenza, che è quindi classificata come non nota. Popolazione pediatrica In generale, il profilo di sicurezza nei bambini è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.1). Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** Sono stati segnalati isolati casi di sovradosaggio. La dose massima assunta è stata di circa 48.000 mg. I sintomi di sovradosaggio includono: Condizioni di equilibrio degli elettroliti e dei liquidi: iponatremia. Patologie dell'occhio: diplopia, miosi, visione offuscata. Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, ipercinesia. Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento. Esami diagnostici: depressione della frequenza respiratoria, prolungamento dell'intervallo QTc. Patologie del sistema nervoso: sonnolenza e sonnolenza, capogiri, atassia e nistagmo, tremore, disturbi della coordinazione (coordinazione anormale), convulsioni, cefalea, coma, perdita di coscienza, discinesia. Disturbi psichiatrici: aggressività, agitazione, stato confusionale. Patologie vascolari: ipotensione. Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea. **Antidoto** Non esiste un antidoto specifico. I pazienti con sintomi di avvelenamento dovuto ad un sovradosaggio di oxcarbazepina devono essere trattati con la terapia sintomatica e di supporto appropriata, e il farmaco deve essere eventualmente rimosso con lavanda gastrica e/o inattivato tramite somministrazione di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, Codice ATC: N03A F02. Effetti farmacodinamici L'attività farmacologica della oxcarbazepina è esercitata primariamente dal suo metabolita (MHD) (vedere paragrafo 5.2). Il meccanismo d'azione della oxcarbazepina e di MHD si pensa sia basato principalmente sul blocco dei canali del sodio voltaggio-sensibili, determinando la stabilizzazione delle membrane neuronali ipereccitate, l'inibizione delle scariche neuronali ripetitive e l'inibizione della trasmissione degli impulsi sinaptici. Inoltre anche l'incremento della conduttanza del potassio e la modulazione dei canali per il calcio attivati ad alto voltaggio possono contribuire agli effetti convulsivanti. Non sono state riscontrate interazioni significative tra i neurotrasmettitori del cervello o modulatori dei siti recettoriali. L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) sono anticonvulsivanti potenti ed efficaci nell'animale. Proteggono i roditori dalle crisi tonico-cloniche generalizzate e, in minor misura, dalle crisi cloniche e aboliscono o riducono la frequenza delle crisi parziali ricorrenti croniche nelle scimmie rhesus con impianti in alluminio. Non è stata osservata tolleranza (per es. attenuazione dell'attività anticonvulsivante) contro le crisi tonico-cloniche quando i topi e i ratti sono stati trattati quotidianamente con 5 giorni o 4 settimane, rispettivamente, con oxcarbazepina o MHD. In India è stato condotto uno studio osservazionale post-marketing prospettico, in aperto, multicentrico, non comparativo, di 24 settimane. Su una popolazione di studio di 816 pazienti, 256 pazienti pediatrici (da 1 mese a 19 anni) con crisi tonico-cloniche generalizzate (secondarie o primarie) sono stati trattati con oxcarbazepina in monoterapia. La dose iniziale di oxcarbazepina per tutti i pazienti > 6 anni era di 8-10 mg/kg/die somministrati in 2 dosi separate. Per i 27 soggetti di età compresa tra 1 mese e 6 anni, l'intervallo di dose per la dose iniziale era 4,62 - 27,27 mg/kg/die e la dose di mantenimento di 4,29-30,00 mg/kg/die. L'endpoint primario era la riduzione della frequenza delle crisi dal basale alla settimana 24. Nel gruppo di età da 1 mese a 6 anni (n = 27) il numero di crisi è cambiato da 1 [intervallo] [1-12] a 0 [0-2], nella fascia di età da 7 anni a 12 anni (n = 77) la frequenza è cambiata da 1 [1-22] a 0 [0-1] e nella fascia di età da 13-19 anni (n = 152), la frequenza è cambiata da 1 [1-32] a 0 [0-3]. Non sono stati identificati problemi di sicurezza specifici nei pazienti pediatrici. I dati a supporto del rapporto rischio/beneficio dello studio sui bambini di età inferiore ai 6 anni non sono conclusivi (vedere paragrafo 4.2). Sulla base dei dati degli studi clinici controllati randomizzati, l'uso di oxcarbazepina non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state adeguatamente dimostrate (vedere paragrafo 4.2). Popolazione pediatrica Due studi di efficacia randomizzati, in cieco valutatore e dose controllata (Studio 2339 e Studio 2340) sono stati condotti in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e <17 anni (n = 31 pazienti di età compresa tra 6 e <17 anni; n = 189 pazienti di età compresa <6 anni). Inoltre, sono stati condotti numerosi studi in

aperto sui bambini arruolati. In generale, il profilo di sicurezza dell'oxcarbazepina nei bambini più piccoli (<6 anni) è stato simile a quello nei bambini più grandi (≥6 anni). Tuttavia, in alcuni studi su bambini più piccoli (<4 anni) e bambini più grandi (≥4 anni), sono stati osservati una differenza ≥ 5 volte nella proporzione di pazienti con convulsioni (7,9% vs 1,0%, rispettivamente) e uno stato epilettico (5% vs 1%, rispettivamente). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento Dopo somministrazione orale, l'oxcarbazepina è completamente assorbita ed estensivamente metabolizzata nel suo metabolita farmacologicamente attivo (MHD). Dopo una singola dose somministrata di 600 mg di oxcarbazepina a volontari maschi sani a digiuno, il valore della C_{max} media di MHD era 34 μmol/l, con una corrispondente t_{max} mediana di 4.5 ore. In uno studio di bilancio di massa per l'uomo, solo il 2% della radioattività nel sangue era dovuta alla oxcarbazepina immodificata, approssimativamente il 70% era dovuta a MHD ed il rimanente era attribuibile a metaboliti secondari minori che erano rapidamente eliminati. Il cibo non ha effetto sul tasso e sul grado di assorbimento della oxcarbazepina, pertanto, l'oxcarbazepina può essere assunta con o senza cibo. Distribuzione Il volume apparente della distribuzione di MHD è 49 litri. Approssimativamente il 40% di MHD è legato a proteine sieriche, soprattutto l'albumina. Il legame era indipendente dalla concentrazione plasmatica entro l'intervallo terapeutico rilevante. L'oxcarbazepina e MHD non legano la glicoproteina alfa-1 acida. L'oxcarbazepina e MHD attraversano la placenta. Le concentrazioni plasmatiche di MHD nel sangue del neonato e della madre erano simili in un caso. Biotrasformazione L'oxcarbazepina è rapidamente ridotta da enzimi citosolici del fegato in MHD che è primariamente responsabile degli effetti farmacologici della oxcarbazepina. MHD è ulteriormente metabolizzato mediante la coniugazione con acido glucuronico. Quantità minori (4% della dose) sono ossidate nel metabolita farmacologicamente inattivo (10, 11-diidrossi derivato, DHD). Eliminazione L'oxcarbazepina è eliminata dall'organismo principalmente in forma di metaboliti che sono escreti prevalentemente attraverso il rene. Più del 95% della dose compare nelle urine, con meno dell'1% come oxcarbazepina immodificata. L'escrezione fecale equivale a meno del 4% della dose somministrata. L'80% circa della dose è escreta nelle urine o come glucuronide del MHD (49%) o come MHD immodificato (27%), mentre il metabolita inattivo DHD equivale a circa il 3% della dose e il coniugato della oxcarbazepina al 13%. L'oxcarbazepina è rapidamente eliminata dal plasma con emivita apparente compresa tra 1.3 e 2.3 ore. Al contrario l'emivita plasmatica apparente di MHD è circa 9.3 ± 1.8 h. Proporzionalità di dose Le concentrazioni plasmatiche di MHD allo *steady-state* sono raggiunte entro 2-3 ore in pazienti ai quali oxcarbazepina è somministrata due volte al giorno. Allo *steady-state* la farmacocinetica di MHD è lineare e mostra una proporzionalità con la dose entro il range di dose da 300 a 2400 mg/die. Popolazioni speciali Pazienti con compromissione epatica La farmacocinetica e il metabolismo di oxcarbazepina e MHD sono stati valutati in volontari sani e soggetti con compromissione epatica dopo una singola dose orale di 900 mg. La compromissione epatica da lieve a moderata non ha un effetto sulla farmacocinetica di oxcarbazepina e MHD. L'effetto della oxcarbazepina non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave. Pazienti con compromissione renale C'è una correlazione lineare tra la *clearance* della creatinina e *clearance* renale di MHD. Quando oxcarbazepina è somministrata come singola dose da 300 mg in pazienti con compromissione renale (*clearance* della creatinina < 30 mL/min), l'emivita di eliminazione di MHD è prolungata del 60-90% (16-19 ore) con un aumento di due volte la AUC rispetto agli adulti con funzione renale normale (10 ore). Bambini La farmacocinetica di oxcarbazepina è stata valutata in studi clinici in pazienti pediatrici che assumevano oxcarbazepina nel range di dose di 10-60 mg/kg/die. La *clearance* di MHD adattata al peso diminuisce all'aumentare del peso e dell'età, avvicinandosi a quella degli adulti. La *clearance* media adattata al peso in bambini dai 4 ai 12 anni di età è circa il 40% più alta di quella degli adulti. Pertanto l'esposizione all'MHD in questi bambini è prevista essere circa 2-3 volte maggiore di quella degli adulti quando trattati con dose adattata al peso simile. Con l'aumentare del peso, per i pazienti di età pari o superiore ai 13 anni, è previsto che la *clearance* di MHD adattata al peso raggiunga quella degli adulti. Gravidanza I dati provenienti da un numero limitato di donne indicano che i livelli plasmatici di MHD possono gradualmente diminuire durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Anziani In seguito alla somministrazione di singole (300 mg) o multiple (600 mg/die) dosi di oxcarbazepina in volontari anziani (60-82 anni), le concentrazioni plasmatiche massime e i valori della AUC di MHD erano il 30-60% più alti che nei volontari più giovani (18-32 anni). I confron-

ti della *clearance* della creatinina nei volontari giovani e anziani indicano che la differenza era dovuta alla riduzione della *clearance* della creatinina età-correlata. Non sono necessarie raccomandazioni speciali sulla dose poiché le dosi terapeutiche sono adeguate individualmente. *Genere* Non sono state osservate differenze correlate al genere in bambini, adulti o anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza I dati preclinici ottenuti da studi di tossicità, di sicurezza farmacologica e di genotossicità condotti con l'oxcarbazepina e con il suo metabolita farmacologicamente attivo, derivato monoidrossilato (MHD), non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo. Sono stati osservati segni di nefrotossicità negli studi a dosi ripetute condotti nel ratto, ma non nel topo e nel cane. *Immunotossicità* I test di immunostimolazione condotti nel topo hanno mostrato che l'MHD (e in misura minore l'oxcarbazepina) può indurre ipersensibilità ritardata. *Mutagenicità* L'oxcarbazepina ha aumentato le frequenze di mutazione in un test di Ames in vitro in assenza di attivazione metabolica in uno dei cinque ceppi batterici. Oxcarbazepina e MHD hanno prodotto aumenti delle aberrazioni cromosomiche e/o della poliploidia nel test dell'ovaio di criceto cinese in vitro in assenza di attivazione metabolica. La MHD è risultata negativa nel test di Ames e non è stata riscontrata alcuna attività mutagena o clastogenica con oxcarbazepina o MHD in cellule di criceto cinese V79 in vitro. Oxcarbazepina e MHD erano entrambi negativi per gli effetti clastogenici o aneugenici (formazione di micronuclei) in un test del midollo osseo di ratto in vivo. *Tossicità riproduttiva* Nei ratti, la fertilità in entrambi i sessi non è stata influenzata dall'oxcarbazepina a dosi orali fino a 150 mg/kg/die, per le quali non vi è alcun margine di sicurezza. La rottura della ciclicità estrale e il numero ridotto di corpi lutei, impianti ed embrioni vivi sono stati osservati in animali femmine per MHD a dosi paragonabili a quelle nell'uomo (vedere paragrafo 4.6). Studi standard di tossicità riproduttiva su roditori e conigli hanno rivelato, a dosi tossiche per la madre, un aumento nell'incidenza della mortalità embrio-fetale e/o talvolta ritardo nella crescita ante e/o postnatale. In uno degli otto studi sulla tossicità embrio-fetale, eseguiti con l'oxcarbazepina (MHD), a dosi che presentavano anche tossicità per la madre, si è verificato un aumento delle malformazioni fetali nel ratto (vedere paragrafo 4.6). Carcinogenesi Negli

studi di carcinogenesi, negli animali trattati sono stati indotti tumori al fegato (ratto e topo), ai testicoli e alle cellule granulari del tratto genitale femminile (ratto). La comparsa di tumori al fegato è stata molto probabilmente una conseguenza dell'induzione degli enzimi microsomiali epatici, un effetto induttivo che, sebbene non possa essere escluso, è debole o del tutto assente nei pazienti trattati con oxcarbazepina. I tumori ai testicoli possono essere stati indotti da elevate concentrazioni di ormone luteinizzante. Visto che tale aumento non si riscontra nell'uomo, si ritiene che questi tumori non abbiano rilevanza clinica. Nello studio di carcinogenesi condotto con MHD nel ratto è stato osservato un aumento dose-correlato nell'incidenza dei tumori alle cellule granulari del tratto genitale femminile (cervice e vagina). Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione paragonabili a quelli previsti nella pratica clinica. Il meccanismo di sviluppo di questi tumori non è stato chiarito, ma potrebbe essere correlato all'aumento dei livelli di estradiolo specifici del ratto. Pertanto non è noto il significato clinico di questi tumori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Cellulosa microcristallina. Ipromellosa. Croscarmellosa sodica. Magnesio stearato. Diossido di silicio colloidale. Ferro ossido giallo (E 172). Ferro ossido rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Zigabal 300 mg compresse sono confezionate in blister bianchi opachi in PVC/Alluminio contenuti in scatole di cartone da 50 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO TECNIGEN S.r.l. Via Galileo Galilei, 40 20092 Cinisello Balsamo (MI) Italia.

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO 048388019 - "300 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 7 ottobre 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2021.

Denominazione e confezione di riferimento	A.I.C.	Regime di rimborsabilità e classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico
ZIGABAL 300 MG COMPRESSE 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	048388019	Classe A/RR	€ 9,81

Zigabal

Oxcarbazepina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Zigabal 600 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni compressa contiene 600 mg di oxcarbazepina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compressa. Compresse di colore rosa acceso, oblunghe, di circa 19,0 mm di lunghezza e 8,0 mm di larghezza con una linea di incisione su un lato e un 6 inciso sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche Zigabal è indicato per il trattamento di crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in crisi tonico-cloniche. L'uso di Zigabal è indicato in monoterapia o terapia aggiuntiva negli adulti e nei bambini dai 6 anni di età e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia In monoterapia e in terapia aggiuntiva, il trattamento con Zigabal è iniziato con una dose clinicamente efficace, somministrata in due dosi separate. La dose può essere aumentata sulla base della risposta clinica del paziente. Quando altri medicinali antiepilettici sono sostituiti dalla oxcarbazepina, la dose del(i) farmaco(i) antiepilettico(i) concomitante(i) deve essere ridotta gradualmente all'inizio della terapia con oxcarbazepina. Nella terapia aggiuntiva, quando la dose del farmaco antiepilettico concomitante somministrato al paziente è aumentata, può essere necessario ridurre la dose del(i) farmaco(i) antiepilettico(i) concomitante(i) e/o incrementare la dose di oxcarbazepina più lentamente (vedere paragrafo 4.5). **Monitoraggio terapeutico dei farmaci** L'effetto terapeutico dell'oxcarbazepina viene esercitato principalmente attraverso il metabolita attivo 10-monoidrossi derivato (MHD) dell'oxcarbazepina (vedere paragrafo 5). Il monitoraggio dei livelli plasmatici di oxcarbazepina o MHD non è garantito di routine. Tuttavia, può essere utile in situazioni in cui è prevedibile un'alterazione della clearance dell'MHD (vedere paragrafo 4.4). In tali situazioni, la dose di Zigabal può essere aggiustata (sulla base dei livelli plasmatici misurati 2-4 ore dopo la dose) per mantenere i livelli plasmatici massimi di MHD <35 mg / L. **Adulti Monoterapia Dose iniziale consigliata** Il trattamento con l'oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli approssimativamente settimanali, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici sono osservati a dosi comprese tra 600 mg/die e 2400 mg/die. Studi controllati in monoterapia in pazienti che non erano al momento in trattamento con medicinali antiepilettici hanno mostrato che 1200 mg/die è la dose efficace; tuttavia una dose di 2400 mg/die si è dimostrata efficace nei pazienti più refrattari passati da altri medicinali antiepilettici alla monoterapia con oxcarbazepina. **Dose massima consigliata** In un ambiente ospedaliero controllato, sono stati effettuati incrementi della dose fino a 2400 mg/die nell'arco di 48 ore. **Terapia aggiuntiva Dose iniziale consigliata** Il trattamento con l'oxcarbazepina deve essere iniziato con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) somministrata in due dosi separate. **Dose di mantenimento** Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die, ad intervalli approssimativamente settimanali, a partire dalla dose iniziale, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici sono osservati a dosi comprese tra 600 mg/die e 2400 mg/die. **Dose massima consigliata** In uno studio controllato in terapia aggiuntiva, dosi da 600 a 2400 mg/die hanno mostrato di essere efficaci sebbene molti pazienti non siano risultati in grado di tollerare la dose di 2400 mg/die senza una riduzione della dose del medicinale antiepilettico concomitante, principalmente a causa di eventi avversi a carico del SNC. Dosi superiori a 2400 mg/die non sono state studiate in maniera sistematica negli studi clinici. **Anziani (65 anni e oltre)** Non sono necessarie raccomandazioni particolari sulla dose nei pazienti anziani perché le dosi terapeutiche sono adeguate individualmente. Si raccomandano adeguamenti del dosaggio nei pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, vedere le infor-

mazioni di seguito sul dosaggio in caso di compromissione renale). È richiesto un attento monitoraggio dei livelli di sodio nei pazienti a rischio di iponatremia (vedere paragrafo 4.4). **Pazienti con compromissione epatica** Non è richiesto alcun aggiustamento posologico per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso dell'oxcarbazepina non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave, pertanto si raccomanda cautela quando si somministra a pazienti gravemente compromessi (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con compromissione renale** Nei pazienti con funzione renale compromessa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) la terapia con oxcarbazepina deve essere iniziata con metà della dose iniziale abituale (300 mg/die) e aumentata ad intervalli almeno settimanali, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2). L'aumento della dose in pazienti con compromissione renale può richiedere una più attenta osservazione. **Popolazione pediatrica Dose iniziale consigliata** In monoterapia o in terapia aggiuntiva, il trattamento con oxcarbazepina deve iniziare con una dose di 8-10 mg/kg/die suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento Nella terapia aggiuntiva, gli effetti terapeutici sono stati osservati alla dose di mantenimento media di 30 mg/kg/die, approssimativamente. **Dose massima consigliata** Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 10 mg/kg/die, a intervalli approssimativamente settimanali, a partire dalla dose iniziale fino alla dose massima di 46 mg/kg/die per raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2). L'uso dell'oxcarbazepina è raccomandato nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici controllati che hanno coinvolto approssimativamente 230 pazienti di età inferiore ai 6 anni (fino a 1 mese). L'oxcarbazepina non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 6 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state adeguatamente dimostrate. Tutte le raccomandazioni sul dosaggio soprariportate (adulti, anziani e bambini) sono basate sulle dosi esaminate in studi clinici per tutti i gruppi di età. Tuttavia, all'occorrenza può essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa.

Metodo di somministrazione Le compresse sono incise e possono essere divise in due metà per facilitare la deglutizione della compressa da parte del paziente. La compressa può essere divisa in dosi uguali. Per i bambini, che non possono deglutire le compresse o dove la dose richiesta non può essere somministrata utilizzando le compresse, sono disponibili altre forme farmaceutiche. Zigabal può essere assunto con o senza cibo. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, alla eslicarbazepina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Ipersensibilità** Nel periodo successivo alla commercializzazione sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di classe I (immediata) compresi eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema e casi di anafilassi. Casi di anafilassi e angioedema a carico della laringe, della glottide, delle labbra e delle palpebre sono stati segnalati dopo l'assunzione della prima o delle successive dosi di oxcarbazepina. Se in un paziente si verificano queste reazioni dopo il trattamento con l'oxcarbazepina, la somministrazione di oxcarbazepina deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia alternativa. I pazienti in cui si sono verificate reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina devono essere informati che il 25-30% circa degli stessi pazienti può presentare reazioni simili (es. gravi reazioni cutanee) dopo l'assunzione di oxcarbazepina (vedere paragrafo 4.8). Reazioni di ipersensibilità, incluse le reazioni a carico di più organi, possono verificarsi anche in pazienti che non hanno avuto precedenti episodi di ipersensibilità alla carbamazepina. Tali reazioni possono interessare la cute, il fegato, il sistema emolinfopoietico o altri organi, sia singolarmente sia contemporaneamente nel caso di una reazione sistemica (vedere paragrafo 4.8). In generale, se si verificano segni e sintomi che fanno sospettare reazioni di ipersensibilità, la somministrazione di oxcarbazepina deve essere immediatamente sospesa. **Effetti dermatologici** Molto raramente sono state segnalate gravi reazioni dermatologiche, compresa la sindrome di Stevens-Johnson, la necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme in associazione all'uso di oxcarbazepina. I pazienti con gravi reazioni dermatologiche possono necessitare l'ospedalizzazione, poiché queste

condizioni possono essere pericolose per la vita del paziente e molto raramente essere fatali. Episodi di questo tipo associati all'uso di oxcarbazepina sono stati segnalati sia in bambini che in adulti. Il tempo medio di insorgenza è stato di 19 giorni. Sono stati segnalati diversi casi isolati di ricomparsa di reazioni cutanee gravi quando è stato ripreso il trattamento con oxcarbazepina. I pazienti in terapia con oxcarbazepina che sviluppano una reazione cutanea devono essere prontamente valutati ed il trattamento con oxcarbazepina deve essere immediatamente interrotto a meno che l'eruzione cutanea sia chiaramente non correlabile al farmaco. In caso di interruzione del trattamento si deve considerare l'eventualità di sostituire l'oxcarbazepina con un altro medicinale antiepilettico per evitare crisi da astinenza. Non deve essere risomministrata oxcarbazepina in pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Allele HLA-B*1502 – nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche Negli individui di origine cinese di etnia Han e di origine thailandese la positività all'allele HLA-B*1502 ha dimostrato di essere fortemente associata con il rischio di sviluppare gravi reazioni cutanee come la sindrome di Steven-Johnson (SJS)/ necrosi epidermica tossica (NET) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica dell'oxcarbazepina è simile a quella della carbamazepina, ed è possibile che i pazienti positivi per HLA-B*1502 possano anche essere a rischio di sviluppare la SJS dopo il trattamento con l'oxcarbazepina. Alcuni dati suggeriscono che tale associazione esiste per l'oxcarbazepina. La prevalenza di portatori dell'allele HLA-B*1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi. Quando possibile, questi individui dovrebbero essere sottoposti a screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di queste origini risultano positivi per l'allele HLA-B*1502, l'uso di oxcarbazepina può essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi. A causa della prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad esempio superiore al 15% nelle Filippine e Malesia), il test nelle popolazioni geneticamente a rischio per la presenza dell'allele HLA-B*1502 può essere considerato. La prevalenza dell'allele HLA-B*1502 è trascurabile, ad esempio nelle popolazioni di origine europea, africana, in un campione di popolazione ispanica, nei giapponesi e nei coreani (<1%). Le frequenze alleliche si riferiscono alla percentuale di cromosomi nella popolazione che portano un dato allele. Poiché una persona porta due copie di ciascun cromosoma, ma anche una copia dell'allele HLA-B * 1502 può essere sufficiente per aumentare il rischio di SJS, la percentuale di pazienti che possono essere a rischio è quasi il doppio della frequenza dell'allele.

Allele HLA-A*3101 – nella popolazione a discendenza europea e nella popolazione giapponese Alcuni dati suggeriscono che l'allele HLA-A*3101 sia associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina tra cui SJS e TEN, eruzione da farmaci con eosinofilia (DRESS), o una pustolosa esantematica acuta generalizzata (AGEP) meno grave e eruzione maculo-papulosa nelle persone di discendenza europea e giapponese. La frequenza dell'allele HLA-A*3101 varia ampiamente tra le popolazioni etniche. L'allele HLA-A*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa il 10% nella popolazione giapponese. La presenza dell'allele HLA-A*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee (per lo più meno gravi) indotte dall'assunzione di carbamazepina dal 5% nella popolazione generale al 26% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5% al 3,8%.

Allele HLA-A * 3101 - Altre discendenze Si stima che la frequenza di questo allele sia inferiore al 5% nella maggior parte delle popolazioni australiane, asiatiche, africane e nordamericane con alcune eccezioni comprese tra il 5 e il 12%. Una frequenza superiore al 15% è stata stimata in alcuni gruppi etnici in Sud America (Argentina e Brasile), Nord America (US Navajo e Sioux e Messico Sonora Seri) e India meridionale (Tamil Nadu) e tra il 10% e il 15% in altri nativi etnie in queste stesse regioni. Le frequenze alleliche si riferiscono alla percentuale di cromosomi nella popolazione che portano un dato allele. Poiché una persona porta due copie di ciascun cromosoma, ma anche una copia dell'allele HLA-A * 3101 può essere sufficiente per aumentare il rischio di SJS, la percentuale di pazienti che possono essere a rischio è quasi il doppio della frequenza dell'allele. Non vi sono sufficienti dati a sostegno della raccomandazione per uno screening dell'HLA-A*3101 prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di discendenza europea o di origine giapponese risultano essere positivi all'allele HLA-A*3101, l'uso di carbamazepina o di sostanze chimicamente correlate deve essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi. Ri-

schio di peggioramento delle crisi epilettiche Il rischio di peggioramento delle crisi epilettiche è stato segnalato durante il trattamento con oxcarbazepina. Il rischio di peggioramento delle crisi epilettiche è stato osservato principalmente nei bambini ma può anche verificarsi negli adulti. In caso di peggioramento delle crisi epilettiche, la terapia con oxcarbazepina deve essere interrotta.

Iponatriemia Livelli sierici di sodio al di sotto di 125 mmol/l, generalmente asintomatici e che non richiedono alcun aggiustamento della terapia, sono stati osservati in una percentuale fino al 2,7% dei pazienti trattati con oxcarbazepina. I risultati ottenuti dagli studi clinici mostrano che i livelli sierici di sodio tornano normali dopo la riduzione del dosaggio di oxcarbazepina, quando la somministrazione viene interrotta o quando il paziente viene sottoposto a terapia in modo conservativo (es. limitando l'assunzione di fluidi). Nei pazienti con disfunzioni renali preesistenti associate a bassi livelli di sodio (ad es. sindrome simile alla secrezione di ADH inappropriata) o nei pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che riducono i livelli di sodio (es. diuretici, desmopressina) così come con antinfiammatori non steroidei (es. indometacina), i livelli sierici di sodio devono essere misurati prima di iniziare la terapia. I livelli sierici di sodio devono quindi essere misurati approssimativamente dopo due settimane e successivamente ad intervalli mensili durante i primi tre mesi di terapia, o secondo le necessità cliniche. Questi fattori di rischio possono interessare soprattutto i pazienti anziani. I pazienti già in terapia con oxcarbazepina che iniziano un trattamento con farmaci che riducono i livelli di sodio devono sottoporsi ai medesimi controlli sui livelli sierici di sodio. In generale, se durante la terapia con oxcarbazepina si verificano sintomi che fanno sospettare iponatriemia (vedere paragrafo 4.8), si può decidere di effettuare delle misurazioni dei livelli sierici di sodio. Per gli altri pazienti queste analisi possono rientrare nel quadro dei normali controlli di laboratorio. Tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco secondario devono controllare regolarmente il peso per accertarsi che non si verifichi ritenzione di fluidi. In caso di ritenzione di fluidi o peggioramento delle condizioni cardiache, si devono controllare i livelli sierici di sodio. Se si osserva iponatriemia, la riduzione dei liquidi assunti può rappresentare un'importante contromisura. Poiché il trattamento con oxcarbazepina può portare, in casi molto rari, ad un peggioramento della conduzione cardiaca, i pazienti con disturbi della conduzione preesistenti (es. blocco atrio-ventricolare, aritmia) devono essere tenuti sotto stretto controllo.

Ipotiroidismo L'ipotiroidismo è una reazione avversa dell'oxcarbazepina (Frequenza “ non nota ”, vedere paragrafo 4.8). Considerando l'importanza degli ormoni tiroidei nello sviluppo dei bambini dopo la nascita, si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea durante il trattamento con oxcarbazepina nei pazienti pediatrici.

Funzione epatica Sono stati segnalati episodi molto rari di epatite, che nella maggior parte dei casi si sono risolti favorevolmente. Quando si sospetta un effetto a carico del fegato, si deve controllare la funzione epatica e prendere in considerazione l'interruzione della terapia con oxcarbazepina. Si deve usare cautela quando si trattano pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Funzionalità renale In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) si deve procedere con cautela durante il trattamento con oxcarbazepina in particolare per quanto riguarda la dose iniziale e la titolazione della dose. Può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli plasmatici di MHD (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti ematologici Dopo la commercializzazione, in pazienti trattati con oxcarbazepina sono stati segnalati casi molto rari di agranulocitosi, anemia aplastica e pancitopenia (vedere paragrafo 4.8). Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora si verificano segni di depressione midollare significativa.

Comportamento suicida Casi di comportamento o idea suicida sono stati segnalati in pazienti trattati con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi controllati randomizzati verso placebo con farmaci antiepilettici ha inoltre mostrato un modesto incremento del rischio di comportamenti o idea suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con oxcarbazepina. Pertanto i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di comportamenti e idea suicida e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di idea o comportamento suicida.

Contraccettivi ormonali Le pazienti in età fertile devono essere avvertite che l'uso concomitante di oxcarbazepina e contraccettivi ormonali può annullare l'effetto di questi ultimi (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di utilizzare metodi contraccettivi alternativi non ormonali durante la terapia con oxcarbazepina.

pina. **Alcool** È necessaria la massima prudenza se si assumono bevande alcoliche durante la terapia con oxcarbazepina a causa del possibile effetto sedativo additivo. **Interruzione del trattamento** Come per gli altri farmaci antiepilettici, il trattamento con oxcarbazepina deve essere interrotto gradualmente per ridurre al minimo il rischio di un aumento della frequenza delle crisi. **Monitoraggio dei livelli plasmatici** Sebbene le correlazioni tra il dosaggio e i livelli plasmatici di oxcarbazepina e tra i livelli plasmatici e l'efficacia clinica o la tollerabilità siano piuttosto deboli, il monitoraggio dei livelli plasmatici può essere utile nelle seguenti situazioni al fine di escludere la non conformità o in situazioni in cui un'alterazione della clearance dell'MHD è prevedibile, tra cui: cambiamenti nella funzione renale (vedere insufficienza renale nel paragrafo 4.2); gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5); uso concomitante di medicinali induttori degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.5). **Eccipienti** Zigabal contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio". **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Induzione enzimatica** L'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo (un monodrossi derivato MHD) sono deboli induttori *in vitro* e *in vivo* degli enzimi del citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5, responsabili del metabolismo di molti farmaci, come ad esempio degli immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), dei contraccettivi orali (vedere sotto) e di alcuni altri medicinali antiepilettici (es. carbamazepina), determinando così una diminuzione dei livelli plasmatici di questi medicinali (vedere la tabella sottostante in cui vengono riassunte le interazioni con altri medicinali antiepilettici). *In vitro* l'oxcarbazepina e l'MHD sono deboli induttori dell'enzima UDP-glucuronil transferasi (effetti su enzimi specifici appartenenti a questa famiglia non sono noti). Pertanto, *in vivo* l'oxcarbazepina e l'MHD possono avere un piccolo effetto inducente sul metabolismo dei medicinali che vengono eliminati principalmente dopo coniugazione mediante l'enzima UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia il trattamento o si cambia la dose di oxcarbazepina, il raggiungimento del nuovo livello di induzione può richiedere 2 o 3 settimane. In caso di interruzione della terapia con oxcarbazepina può essere necessaria la riduzione della dose dei medicinali somministrati in concomitanza, dopo opportuna valutazione clinica e/o monitoraggio dei livelli plasmatici. È probabile che l'induzione diminuisca gradualmente in 2 o 3 settimane dopo interruzione della terapia. **Contraccettivi ormonali:** è stato dimostrato che oxcarbazepina ha influenza sui due componenti di un contraccettivo orale, l'etinilestradiolo (EE) e il levonorgestrel (LNG). I valori medi dell'AUC di EE e LNG diminuiscono rispettivamente del 48-52% e del 32-52%. Pertanto, l'uso concomitante di oxcarbazepina e dei contraccettivi ormonali può rendere questi ultimi inefficaci (vedere paragrafo 4.4). Altri metodi contraccettivi, diversi da quelli ormonali, devono essere presi in considerazione. **Inibizione enzimatica** L'oxcarbazepina e il MHD inibiscono il CYP2C19. Pertanto possono verificarsi interazioni quando si somministrano contemporaneamente dosi elevate di oxcarbazepina e medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (es. fenitoina). I livelli plasmatici di fenitoina aumentano fino al 40% dopo somministrazione di oxcarbazepina a dosi maggiori di 1200 mg/die (vedere la tabella sottostante in cui vengono riassunte le interazioni con altri medicinali antiepilettici). In questo caso può essere necessaria una riduzione della dose di fenitoina (vedere paragrafo 4.2). **Medicinali antiepilettici e induzione enzimatica** Durante gli studi clinici sono state osservate potenziali interazioni tra oxcarbazepina e altri medicinali antiepilettici. L'effetto di queste interazioni sui valori medi di AUC e C_{min} sono riassunti nella seguente tabella. **Riassunto delle interazioni tra oxcarbazepina e altri medicinali antiepilettici**

Medicinali antiepilettici Co-somministrati	Influenza di oxcarbazepina sugli altri medicinali antiepilettici	Influenza degli altri medicinali antiepilettici su MHD
Co-somministrazione	Concentrazione	Concentrazione
Carbamazepina	Diminuzione dello 0-22% (aumento del 30% nel caso di carbamazepina-epossido)	Diminuzione del 40%
Clobazam	Non studiato	Nessuna influenza
Felbamato	Non studiato	Nessuna influenza
Lamotrigina	Leggera diminuzione*	Nessuna influenza
Fenobarbitone	Aumento del 14-15%	Diminuzione del 30-31%
Fenitoina	Aumento del 0-40%	Diminuzione del 29-35%

Acido valproico	Nessuna influenza	Diminuzione del 0-18%
-----------------	-------------------	-----------------------

Gli induttori forti degli enzimi del citocromo P450 e/o UGT (cioè rifampicina, carbamazepina, fenitoina e fenobarbitone) hanno mostrato di ridurre, negli adulti, i livelli plasmatici/sierici di MHD (29-40%); nei bambini di età compresa tra 4 e 12 anni, la clearance di MHD aumenta di circa il 35% quando si somministra uno dei tre medicinali antiepilettici induttori enzimatici, rispetto alla monoterapia. La concomitante terapia di oxcarbazepina e lamotrigina è stata associata ad un aumento del rischio di eventi avversi (nausea, sonnolenza, capogiri e cefalea). Quando uno o più medicinali antiepilettici vengono somministrati contemporaneamente con Zigabal, può rendersi necessario, a seconda dei casi, un cauto aggiustamento della dose e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici, specialmente in pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con lamotrigina. Non è stato osservato alcun fenomeno di autoinduzione con oxcarbazepina. **Interazioni con altri medicinali** La cimetidina, l'eritromicina, la viloxazina, il warfarin e il destropropossifene non hanno alcun effetto sulla farmacocinetica del MHD. È teoricamente possibile un'interazione tra oxcarbazepina e inibitori della MAO, sulla base di una relazione strutturale tra oxcarbazepina e antidepressivi triciclici. Pazienti in terapia con antidepressivi triciclici sono stati inclusi negli studi clinici e non si sono osservate interazioni clinicamente significative. La somministrazione di oxcarbazepina e litio può causare un aumento della neurotossicità. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Donne in età fertile e misure contraccettive Zigabal può provocare un fallimento dell'effetto terapeutico dei farmaci contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo (EE) e levonorgestrel (LNG) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace (preferibilmente non ormonale, ad es. Impianti intrauterini) durante il trattamento con Zigabal. **Gravidanza** **Rischi associati all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale:** Nella popolazione trattata è stato osservato un aumento delle malformazioni con politerapia, in particolare nella politerapia includente il valproato. Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto. **Rischi associati all'oxcarbazepina:** Esiste una quantità moderata di dati sulle donne in gravidanza (300-1000 esiti di gravidanza). Tuttavia, i dati sull'oxcarbazepina associata a malformazioni congenite sono limitati. Non c'è alcun aumento del tasso totale di malformazioni con oxcarbazepina rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%). Tuttavia, con questa quantità di dati, un moderato rischio teratogeno non può essere completamente escluso. Tenendo tutto ciò in considerazione: Se le pazienti che assumono oxcarbazepina restano gravide o pianificano una gravidanza, l'uso di questo prodotto deve essere attentamente rivalutato. Devono essere somministrate le dosi minime efficaci, ed è preferibile la monoterapia, ove possibile, almeno durante i primi tre mesi di gravidanza. Durante la gravidanza, una efficace terapia antiepilettica con oxcarbazepina non deve essere interrotta, in quanto il peggioramento della malattia è nocivo sia per la madre sia per il feto. **Monitoraggio e prevenzione** Alcuni medicinali antiepilettici possono contribuire a determinare carenza di acido folico, uno dei possibili fattori responsabili di anomalie fetali. Si raccomanda la somministrazione integrativa di acido folico prima e durante la gravidanza. Poiché l'efficacia di questa somministrazione integrativa non è provata, deve essere presa in considerazione l'opportunità di una diagnosi prenatale specifica anche nelle donne in trattamento integrativo con acido folico. Dati relativi ad un numero limitato di donne indicano che durante la gravidanza i livelli plasmatici del metabolita attivo di oxcarbazepina, il derivato monodrossilato, MHD, possono gradualmente diminuire. Nelle donne sottoposte a trattamento con oxcarbazepina nel corso di una gravidanza, si raccomanda di controllare attentamente la risposta clinica al fine di assicurare un adeguato controllo delle crisi epilettiche durante la gravidanza. Il monitoraggio dei cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di MHD deve essere preso in considerazione. Se il dosaggio è stato aumentato nel corso della gravidanza, possono anche essere presi in considerazione i livelli plasmatici postpartum di MHD per il monitoraggio. **Nel neonato:** nei neonati sono stati segnalati disturbi della coagulazione causati da farmaci antiepilettici con medicinali antiepilettici induttori epatici. Come precauzione, deve essere somministrata la vitamina K, a scopo preventivo durante le ultime settimane di gravidanza, e successivamente ai neonati. **Allattamento** L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) sono escreti nel latte materno. Per entrambi i composti il rapporto delle concentrazioni latte/plasma è risultato pari a 0,5.

Gli effetti sui neonati esposti in questo modo ad oxcarbazepina non sono noti. Pertanto l'oxcarbazepina non deve essere assunta durante l'allattamento. **Fertilità** Non sono disponibili dati sull'uomo sulla fertilità. Nei ratti, l'oxcarbazepina non ha avuto effetti sulla fertilità. Sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nelle femmine di ratto per MHD a dosi paragonabili a quelle nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Con oxcarbazepina sono state riportate reazioni avverse come capogiro, sonnolenza, atassia, diplopia, visione offuscata, disturbi visivi, iponatriemia e ridotto livello di coscienza (per l'elenco completo delle reazioni avverse vedere paragrafo 4.8), specialmente all'inizio del trattamento o in connessione con la dose aggiustamenti (più frequentemente durante la fase di aumento della titolazione). I pazienti devono quindi esercitare la dovuta cautela quando guidano un veicolo o utilizzano macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riepilogo del profilo di sicurezza Gli eventi avversi più comunemente riportati sono sonnolenza, cefalea, capogiri, diplopia, nausea, vomito e affaticabilità che si verificano in più del 10% dei pazienti. Il profilo di sicurezza si riferisce agli eventi avversi rilevati negli studi clinici valutati correlati al trattamento con oxcarbazepina. Inoltre, sono state prese in esame le segnalazioni clinicamente significative di eventi avversi derivanti da esperienze successive all'immissione in commercio e da programmi di uso compassionevole. Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedRA. Il profilo di sicurezza per sistema corporeo si basa su eventi avversi da studi clinici valutati come correlati all'oxcarbazepina. Inoltre, sono state prese in considerazione le segnalazioni clinicamente significative su esperienze avverse da programmi di pazienti specificati e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con la più frequente per prima. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ciascuna reazione avversa viene fornita anche la categoria di frequenza corrispondente, utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): Molto comune: $\geq 1/10$. Comune: $\geq 1/100$ - $< 1/10$. Non comune: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$. Raro: $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$. Molto raro: $< 1/10.000$. Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. All'interno di ogni classe di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. **Tabella 1 Reazioni avverse**

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Leucopenia
Molto raro	Trombocitopenia
Non noto	Depressione midollare, anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia.
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Ipersensibilità*
Non noto	Reazioni anafilattiche.
Disturbi endocrini	
Comuni	Aumento di peso.
Non noto	Ipotiroidismo.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Iponatriemia†
Non noto	Secrezione inappropriata di ADH come sindrome con segni e sintomi di letargia, nausea, capogiri, diminuzione dell'osmolalità sierica (sangue), vomito, mal di testa, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici.
Disturbi psichiatrici	
Comune	Agitazione (es. nervosismo), labilità affettiva, stato confusionale, depressione, apatia.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Sonnolenza, cefalea, capogiri.
Comune	Atassia, tremore, nistagmo, alterazione dell'attenzione, amnesia.
Non noto	Disturbi del linguaggio (compresa disartria); più frequente durante la fase di titolazione dell'oxcarbazepina
Patologie dell'occhio	
Molto comune	Diplopia
Comune	Visione annebbiata, disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	Vertigini
Patologie cardiache	
Molto raro	Aritmia, blocco atrio-ventricolare
Patologie vascolari	
Non nota	Ipertensione
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito
Comune	Diarrea, stipsi, dolore addominale
Molto raro	Pancreatite e/o incremento dei livelli di lipasi e/o amilasi
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, alopecia, acne
Non comune	Orticaria
Molto raro	Angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4).
Non noto	Eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)**; pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto raro	Lupus eritematoso sistemico
Non noto	Sono stati segnalati casi di riduzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con oxcarbazepina. Il meccanismo mediante il quale l'oxcarbazepina influisce sul metabolismo osseo non è stato identificato.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento
Comune	Astenia
Esami diagnostici	
Non comune	Incrementi dei valori degli enzimi epatici e dei valori ematici della fosfatasi alcalina.
Non noto	Riduzione dei livelli di T4 (con significato clinico non chiaro).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non noto	Caduta

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

* Ipersensibilità (inclusa ipersensibilità a carico di più organi) caratterizzata da eruzione cutanea, febbre. Altri organi o sistemi possono essere interessati, come il sistema emolinfopoietico (es. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatia, splenomegalia), il fegato (es. risultati anormali degli esami sulla funzione epatica, epatite), i muscoli e le articolazioni (es. tumefazione articolare, mialgia, artralgia), il sistema nervoso (es. encefalopatia epatica), il rene (es. proteinuria, nefrite interstiziale, insufficienza renale), i polmoni (es. dispnea, edema polmonare, asma, broncospasmo, malattia polmonare interstiziale), angioedema.

† Livelli sierici di sodio inferiori a 125 mmol / l sono stati osservati fino al 2,7% dei pazienti trattati con oxcarbazepina con frequenza comune (vedere paragrafo 4.4). Nella maggior parte dei casi, l'iponatriemia è asintomatica e non richiede aggiustamenti della terapia. Molto raramente, l'iponatriemia è associata a segni e sintomi come convulsioni, encefalopatia, ridotto livello di coscienza, confusione (vedere anche Disturbi del sistema nervoso per ulteriori effetti indesiderati), disturbi della vista (ad es. Visione offuscata), ipotiroidismo, vomito e nausea. Bassi livelli sierici di sodio si sono generalmente verificati durante i primi 3 mesi di trattamento con oxcarbazepina, sebbene ci siano stati pazienti che hanno sviluppato per primi un livello sierico di sodio < 125 mmol / l più di 1 anno dopo l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

** Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi di letteratura (frequenza non nota): Le seguenti reazioni avverse sono state derivate dall'esperienza post-marketing con Oxcarbezepina tramite segnalazioni di casi spontanei e casi di letteratura. Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile stimare in modo

affidabile la loro frequenza, che è quindi classificata come non nota. Popolazione pediatrica In generale, il profilo di sicurezza nei bambini è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.1). Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio Sono stati segnalati isolati casi di sovradosaggio. La dose massima assunta è stata di circa 48.000 mg. I sintomi di sovradosaggio includono: Condizioni di equilibrio degli elettroliti e dei liquidi: iponatriemia. Patologie dell'occhio: diplopia, miosi, visione offuscata. Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, ipercinesia. Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento. Esami diagnostici: depressione della frequenza respiratoria, prolungamento dell'intervallo QTc. Patologie del sistema nervoso: sonnolenza e sonnolenza, capogiri, atassia e nistagmo, tremore, disturbi della coordinazione (coordinazione anormale), convulsioni, cefalea, coma, perdita di coscienza, discinesia. Disturbi psichiatrici: aggressività, agitazione, stato confusionale. Patologie vascolari: ipotensione. Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea. **Antidoto** Non esiste un antidoto specifico. I pazienti con sintomi di avvelenamento dovuto ad un sovradosaggio di oxcarbazepina devono essere trattati con la terapia sintomatica e di supporto appropriata, e il farmaco deve essere eventualmente rimosso con lavanda gastrica e/o inattivato tramite somministrazione di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, Codice ATC: N03A F02. Effetti farmacodinamici L'attività farmacologica della oxcarbazepina è esercitata primariamente dal suo metabolita (MHD) (vedere paragrafo 5.2). Il meccanismo d'azione della oxcarbazepina e di MHD si pensa sia basato principalmente sul blocco dei canali del sodio voltaggio-sensibili, determinando la stabilizzazione delle membrane neuronali ipereccitate, l'inibizione delle scariche neuronali ripetitive e l'inibizione della trasmissione degli impulsi sinaptici. Inoltre anche l'incremento della conduttanza del potassio e la modulazione dei canali per il calcio attivati ad alto voltaggio possono contribuire agli effetti convulsivanti. Non sono state riscontrate interazioni significative tra i neurotrasmettitori del cervello o modulatori dei siti recettoriali. L'oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) sono anticonvulsivanti potenti ed efficaci nell'animale. Proteggono i roditori dalle crisi tonico-cloniche generalizzate e, in minor misura, dalle crisi cloniche e aboliscono o riducono la frequenza delle crisi parziali ricorrenti croniche nelle scimmie rhesus con impianti in alluminio. Non è stata osservata tolleranza (per es. attenuazione dell'attività anticonvulsivante) contro le crisi tonico-cloniche quando i topi e i ratti sono stati trattati quotidianamente con 5 giorni o 4 settimane, rispettivamente, con oxcarbazepina o MHD. In India è stato condotto uno studio osservazionale post-marketing prospettico, in aperto, multicentrico, non comparativo, di 24 settimane. Su una popolazione di studio di 816 pazienti, 256 pazienti pediatrici (da 1 mese a 19 anni) con crisi tonico-cloniche generalizzate (secondarie o primarie) sono stati trattati con oxcarbazepina in monoterapia. La dose iniziale di oxcarbazepina per tutti i pazienti > 6 anni era di 8-10 mg/kg/die somministrati in 2 dosi separate. Per i 27 soggetti di età compresa tra 1 mese e 6 anni, l'intervallo di dose per la dose iniziale era 4,62 - 27,27 mg/kg/die e la dose di mantenimento di 4,29-30,00 mg/kg/die. L'endpoint primario era la riduzione della frequenza delle crisi dal basale alla settimana 24. Nel gruppo di età da 1 mese a 6 anni (n = 27) il numero di crisi è cambiato da 1 [intervallo] [1-12] a 0 [0-2], nella fascia di età da 7 anni a 12 anni (n = 77) la frequenza è cambiata da 1 [1-22] a 0 [0-1] e nella fascia di età da 13-19 anni (n = 152), la frequenza è cambiata da 1 [1-32] a 0 [0-3]. Non sono stati identificati problemi di sicurezza specifici nei pazienti pediatrici. I dati a supporto del rapporto rischio/beneficio dello studio sui bambini di età inferiore ai 6 anni non sono conclusivi (vedere paragrafo 4.2). Sulla base dei dati degli studi clinici controllati randomizzati, l'uso di oxcarbazepina non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state adeguatamente dimostrate (vedere paragrafo 4.2). Popolazione pediatrica Due studi di efficacia randomizzati, in cieco valutatore e dose controllata (Studio 2339 e Studio 2340) sono stati condotti in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e <17 anni (n = 31 pazienti di età compresa tra 6 e <17 anni; n = 189 pazienti di età compresa <6 anni). Inoltre, sono stati condotti numerosi studi in

aperto sui bambini arruolati. In generale, il profilo di sicurezza dell'oxcarbazepina nei bambini più piccoli (<6 anni) è stato simile a quello nei bambini più grandi (≥6 anni). Tuttavia, in alcuni studi su bambini più piccoli (<4 anni) e bambini più grandi (≥4 anni), sono stati osservati una differenza ≥ 5 volte nella proporzione di pazienti con convulsioni (7,9% vs 1,0%, rispettivamente) e uno stato epilettico (5% vs 1%, rispettivamente). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento Dopo somministrazione orale, l'oxcarbazepina è completamente assorbita ed estensivamente metabolizzata nel suo metabolita farmacologicamente attivo (MHD). Dopo una singola dose somministrata di 600 mg di oxcarbazepina a volontari maschi sani a digiuno, il valore della C_{max} media di MHD era 34 μmol/l, con una corrispondente t_{max} media di 4.5 ore. In uno studio di bilancio di massa per l'uomo, solo il 2% della radioattività nel sangue era dovuta alla oxcarbazepina immodificata, approssimativamente il 70% era dovuta a MHD ed il rimanente era attribuibile a metaboliti secondari minori che erano rapidamente eliminati. Il cibo non ha effetto sul tasso e sul grado di assorbimento della oxcarbazepina, pertanto, l'oxcarbazepina può essere assunta con o senza cibo. Distribuzione Il volume apparente della distribuzione di MHD è 49 litri. Approssimativamente il 40% di MHD è legato a proteine sieriche, soprattutto l'albumina. Il legame era indipendente dalla concentrazione plasmatica entro l'intervallo terapeutamente rilevante. L'oxcarbazepina e MHD non legano la glicoproteina alfa-1 acida. L'oxcarbazepina e MHD attraversano la placenta. Le concentrazioni plasmatiche di MHD nel sangue del neonato e della madre erano simili in un caso. Biotrasformazione L'oxcarbazepina è rapidamente ridotta da enzimi citosolici del fegato in MHD che è primariamente responsabile degli effetti farmacologici della oxcarbazepina. MHD è ulteriormente metabolizzato mediante la coniugazione con acido glucuronico. Quantità minori (4% della dose) sono ossidate nel metabolita farmacologicamente inattivo (10, 11-diidrossi derivato, DHD). Eliminazione L'oxcarbazepina è eliminata dall'organismo principalmente in forma di metaboliti che sono escreti prevalentemente attraverso il rene. Più del 95% della dose compare nelle urine, con meno dell'1% come oxcarbazepina immodificata. L'escrezione fecale equivale a meno del 4% della dose somministrata. L'80% circa della dose è escreta nelle urine o come glucuronide del MHD (49%) o come MHD immodificato (27%), mentre il metabolita inattivo DHD equivale a circa il 3% della dose e il coniugato della oxcarbazepina al 13%. L'oxcarbazepina è rapidamente eliminata dal plasma con emivita apparente compresa tra 1.3 e 2.3 ore. Al contrario l'emivita plasmatica apparente di MHD è circa 9.3 ± 1.8 h. Proporzionalità di dose Le concentrazioni plasmatiche di MHD allo *steady-state* sono raggiunte entro 2-3 ore in pazienti ai quali oxcarbazepina è somministrata due volte al giorno. Allo *steady-state* la farmacocinetica di MHD è lineare e mostra una proporzionalità con la dose entro il range di dose da 300 a 2400 mg/die. Popolazioni speciali Pazienti con compromissione epatica La farmacocinetica e il metabolismo di oxcarbazepina e MHD sono stati valutati in volontari sani e soggetti con compromissione epatica dopo una singola dose orale di 900 mg. La compromissione epatica da lieve a moderata non ha un effetto sulla farmacocinetica di oxcarbazepina e MHD. L'effetto della oxcarbazepina non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave. Pazienti con compromissione renale C'è una correlazione lineare tra la *clearance* della creatinina e *clearance* renale di MHD. Quando oxcarbazepina è somministrata come singola dose da 300 mg in pazienti con compromissione renale (*clearance* della creatinina < 30 mL/min), l'emivita di eliminazione di MHD è prolungata del 60-90% (16-19 ore) con un aumento di due volte la AUC rispetto agli adulti con funzione renale normale (10 ore). Bambini La farmacocinetica di oxcarbazepina è stata valutata in studi clinici in pazienti pediatrici che assumevano oxcarbazepina nel range di dose di 10-60 mg/kg/die. La *clearance* di MHD adattata al peso diminuisce all'aumentare del peso e dell'età, avvicinandosi a quella degli adulti. La *clearance* media adattata al peso in bambini dai 4 ai 12 anni di età è circa il 40% più alta di quella degli adulti. Pertanto l'esposizione all'MHD in questi bambini è prevista essere circa 2-3 volte maggiore di quella degli adulti quando trattati con dose adattata al peso simile. Con l'aumentare del peso, per i pazienti di età pari o superiore ai 13 anni, è previsto che la *clearance* di MHD adattata al peso raggiunga quella degli adulti. Gravidanza I dati provenienti da un numero limitato di donne indicano che i livelli plasmatici di MHD possono gradualmente diminuire durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Anziani In seguito alla somministrazione di singole (300 mg) o multiple (600 mg/die) dosi di oxcarbazepina in volontari anziani (60-82 anni), le concentrazioni plasmatiche massime e i valori della AUC di MHD erano il 30-60% più alti che nei volontari più giovani (18-32 anni). I confron-

ti della *clearance* della creatinina nei volontari giovani e anziani indicano che la differenza era dovuta alla riduzione della *clearance* della creatinina età-correlata. Non sono necessarie raccomandazioni speciali sulla dose poiché le dosi terapeutiche sono adeguate individualmente. **Genere** Non sono state osservate differenze correlate al genere in bambini, adulti o anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza I dati preclinici ottenuti da studi di tossicità, di sicurezza farmacologica e di genotossicità condotti con l'oxcarbazepina e con il suo metabolita farmacologicamente attivo, derivato monoidrossilato (MHD), non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo. Sono stati osservati segni di nefrotossicità negli studi a dosi ripetute condotti nel ratto, ma non nel topo e nel cane. **Immunotossicità** I test di immunostimolazione condotti nel topo hanno mostrato che l'MHD (e in misura minore l'oxcarbazepina) può indurre ipersensibilità ritardata. **Mutagenicità** L'oxcarbazepina ha aumentato le frequenze di mutazione in un test di Ames in vitro in assenza di attivazione metabolica in uno dei cinque ceppi batterici. Oxcarbazepina e MHD hanno prodotto aumenti delle aberrazioni cromosomiche e/o della poliploidia nel test dell'ovaio di criceto cinese in vitro in assenza di attivazione metabolica. La MHD è risultata negativa nel test di Ames e non è stata riscontrata alcuna attività mutagena o clastogenica con oxcarbazepina o MHD in cellule di criceto cinese V79 in vitro. Oxcarbazepina e MHD erano entrambi negativi per gli effetti clastogenici o aneugenici (formazione di micronuclei) in un test del midollo osseo di ratto in vivo. **Tossicità riproduttiva** Nei ratti, la fertilità in entrambi i sessi non è stata influenzata dall'oxcarbazepina a dosi orali fino a 150 mg/kg/die, per le quali non vi è alcun margine di sicurezza. La rottura della ciclicità estrale e il numero ridotto di corpi lutei, impianti ed embrioni vivi sono stati osservati in animali femmine per MHD a dosi paragonabili a quelle nell'uomo (vedere paragrafo 4.6). Studi standard di tossicità riproduttiva su roditori e conigli hanno rivelato, a dosi tossiche per la madre, un aumento nell'incidenza della mortalità embrio-fetale e/o talvolta ritardo nella crescita ante e/o postnatale. In uno degli otto studi sulla tossicità embrio-fetale, eseguiti con l'oxcarbazepina (MHD), a dosi che presentavano anche tossicità per la madre, si è verificato un aumento delle malformazioni fetali nel ratto (vedere paragrafo 4.6). Carcinogenesi Negli

studi di carcinogenesi, negli animali trattati sono stati indotti tumori al fegato (ratto e topo), ai testicoli e alle cellule granulari del tratto genitale femminile (ratto). La comparsa di tumori al fegato è stata molto probabilmente una conseguenza dell'induzione degli enzimi microsomiali epatici, un effetto induttivo che, sebbene non possa essere escluso, è debole o del tutto assente nei pazienti trattati con oxcarbazepina. I tumori ai testicoli possono essere stati indotti da elevate concentrazioni di ormone luteinizzante. Visto che tale aumento non si riscontra nell'uomo, si ritiene che questi tumori non abbiano rilevanza clinica. Nello studio di carcinogenesi condotto con MHD nel ratto è stato osservato un aumento dose-correlato nell'incidenza dei tumori alle cellule granulari del tratto genitale femminile (cervice e vagina). Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione paragonabili a quelli previsti nella pratica clinica. Il meccanismo di sviluppo di questi tumori non è stato chiarito, ma potrebbe essere correlato all'aumento dei livelli di estradiolo specifici del ratto. Pertanto non è noto il significato clinico di questi tumori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Cellulosa microcristallina. Ipromellosa. Croscarmellosa sodica. Magnesio stearato. Diossido di silicio colloidale. Ferro ossido giallo (E 172). Ferro ossido rosso (E 172). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 36 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Zigabal 600 mg compresse sono confezionate in blister bianchi opachi in PVC/Alluminio contenuti in scatole di cartone da 50 compresse. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO TECNIGEN S.r.l. Via Galileo Galilei, 40 20092 Cinisello Balsamo (MI) Italia.

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO 048388021 - "600 mg compresse" 50 compresse in blister PVC/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 7 ottobre 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2021.

Denominazione e confezione di riferimento	A.I.C.	Regime di rimborsabilità e classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico
ZIGABAL 600 MG COMPRESSE 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	048388021	Classe A/RR	€ 18,87